

UNIVERSITÉ DE LYON

N° 3.

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ACTION DU BROME SUR LA CINCHONIDINE

ET SUR

DEUX BIBROMOCINCHONIDINES ISOMÈRES α & β

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 4 Décembre 1900

PAR

Joseph GALIMARD

Pharmacien de 1^{re} classe

Né le 24 mai 1878 à Dijon (Côte-d'Or)



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, rue de la Méditerranée, 8

—
1900

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ACTION DU BROME SUR LA CINCHONIDINE

ET SUR

DEUX BIBROMOCINCHONIDINES ISOMÈRES α & β

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON
(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 4 Décembre 1900

PAR

Joseph GALIMARD

Pharmacien de 1^{re} classe

Né le 24 mai 1878 à Dijon (Côte-d'Or)



LYON

A. STORCK & C^{ie}, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, rue de la Méditerranée, 8

—
1900

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET	DOYEN
LACASSAGNE	ASSESSEUR.
CROLAS	QUESTEUR.

Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVÉAU, BERNK.

Professeurs

	MM.
Cliniques médicales	{ LÉPINE BONDET. BARD. OLLIER. PONCET.
Cliniques chirurgicales	{ FOCHIER. GAYET. GAILLETON PIERRET MONOYER HUGOUNENQ CAZENEUVRE FLORENCE LORTET. TESTUT. RENAUT MORAT. TEISSIER. AUGAGNEUR MAYET. TRIPPIER. POLLOSSON (Maurice). ARLOING LACASSAGNE COURMONT. SOULIER. CROLAS
Clinique obstétricale et Accouchements	
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies mentales	
Physique médicale	
Chimie médicale et pharmaceutique	
Chimie organique et Toxicologie	
Matière médicale et Botanique	
Parasitologie	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne	
Pathologie externe	
Pathologie et Thérapeutique générales	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée	
Médecine légale	
Hygiène	
Thérapeutique	
Pharmacologie	

Professeur adjoint

Clinique des Maladies des Femmes	M. LAROYENNE
--	--------------

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies des Enfants	MM. WEILL,	agrég
Maladies des voies urinaires	CHANDELUX	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Accouchements	POLLOSSON (Aug.),	—
Propédeutique médicale	ROQUE,	—
Propédeutique chirurgicale	GANGOLPHE,	—
Botanique	BEAUVISAGE,	—

Agrégés

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE	CONDAMIN	VALLAS	PAVIOT
ROQUE	DEVIC	SIRAUD	NOVÉ-JOSSERAND
ROUX	COLLET	DURAND	BERARD
POLLOSSON (A.)	BOYER	DOYON	SAMBUC
ROCHET	BARRAL	PIC	BORDIER
ROLLET	MOREAU		

M. BEAUDUN, Secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. CROLAS, président; M. FLORENCE, assesseur;
MM. BARRAL et CAUSSE, agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CROLAS

Professeur à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon

A MONSIEUR CAUSSE

Chargé de cours à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon

C'est une pensée de reconnaissance que je veux mettre en tête de ce travail.

A la veille de finir mes études pharmaceutiques, aucun devoir ne s'impose à moi avec autant de force et d'évidence que celui de remercier Messieurs les Professeurs de la Faculté dont les lumières et le dévouement m'ont permis d'arriver heureusement au terme.

J'adresse tout particulièrement la respectueuse expression de ma reconnaissance à Monsieur le Professeur Crolas.

Je ressens envers lui la gratitude bien vive et bien profonde du disciple envers le maître, dont les conseils et l'expérience m'ont éclairé et soutenu en tout temps, et qui a bien voulu, en acceptant la présidence de ma thèse, ajouter un bienfait à tous ceux que je lui dois.

Qu'il me soit enfin permis d'écrire ici, comme il est depuis longtemps écrit dans l'intimité du cœur, le nom de Monsieur Causse, en qui j'ai trouvé un guide sûr dans tous mes travaux, un appui dans mes hésitations et surtout un encouragement aux heures difficiles, où l'on serait tenté de tout abandonner, si une main secourable n'était là pour relever et pour sauver.

ACTION DU BROME SUR LA CINCHONIDINE

ET SUR

DEUX BIBROMOCINCHONIDINES

ISOMÈRES α ET β

INTRODUCTION

La cinchonidine a été découverte par Winckler en 1821 et tout d'abord confondue avec la quinidine ; Pasteur, à la suite de ses recherches classiques sur les alcaloïdes du quinquina, donna à cette substance son nom actuel et établit son isomérisie avec la cinchonine.

La cinchonidine a pour formule $C^{19}H^{22}Az^2O$.

Par l'ensemble de ses propriétés elle rappelle son isomère, la cinchonine, dont elle ne paraît différer que par des propriétés physiques auxquelles il faut joindre cependant une action toxique plus énergique.

D'après Kœnigs et Husmann, la cinchonine se transformerait en cinchonidine par une ébullition

prolongée avec de la potasse en solution dans l'alcool amylique.

L'atome d'oxygène contenu dans la molécule de la cinchonidine est sous forme d'hydroxyle. M. Hesse a montré que cet alcaloïde donnait avec l'anhydride acétique un dérivé acétylé; on admet aujourd'hui que cet hydroxyle est en relation directe avec un atome de carbone, ainsi qu'il arrive dans les alcools tertiaires, on considère donc la cinchonidine comme renfermant le groupe ($\equiv \text{C} - \text{OH}$).

En effet, d'après Kœnigs et Comstock, la cinchonine et la cinchonidine traitées par le perchlorure de phosphore, puis par la potasse alcoolique donnent le même *cinchène*, mais l'hydrogène naissant transforme le chlorure de cinchonidine en désoxy-cinchonidine qui est différente de la désoxycinchonine tout en répondant à la même formule $\text{C}^{19}\text{H}^{22}\text{Az}^2$. Si l'on tient compte de ces faits, les deux alcaloïdes apparaissent comme contenant une fonction *alcoolique tertiaire*, c'est-à dire que le groupe OH est en relation directe avec un atome de carbone et que l'alcaloïde contient le groupe $\equiv \text{C} - \text{OH}$.

La substitution de H à OH donnant deux composés isomériques, on en déduit : 1° que les deux alcaloïdes ne renferment pas le groupe fonctionnel $=\text{CH} - \text{OH}$; 2° que l'isomérisie est due à la présence d'un atome de carbone asymétrique relié au groupe OH.

En outre, l'isomérisie des deux alcaloïdes semble être due à l'asymétrie de l'atome de carbone auquel est fixé l'hydroxyle OH.

Ces conséquences tirées de l'étude comparative de la désoxycinchonine et de la désoxycinchonidine ont pour nous une grande importance.

Nous montrerons, en effet, que parmi les dérivés bromés se trouve un composé répondant à la formule $C^{19}H^{20}Br^3Az^2O$ qui se conduit comme un substitué dans lequel l'un des atomes de brome est dans le noyau même de la molécule, tandis que le second se sépare avec la plus grande facilité et rappelle certains dérivés phénoliques bromés de Bénédict, et en particulier le tribromophénolbrome $C^6H^2Br^3.OBr$. Comme dans beaucoup de circonstances les alcools tertiaires ont des réactions communes avec les phénols, les propriétés des dérivés bromés ci-dessus indiqués viennent à l'appui des conclusions de Koenigs et Comstock ainsi que nous le montrerons au cours de ce travail.

Les deux atomes d'azote sont tertiaires, étant susceptibles de s'unir aux iodures ou bromures de radicaux alcooliques pour donner des composés d'addition du type ammonium; ils se trouvent en outre dans deux noyaux quinoléiques différents et sont tous les deux salifiables.

La cinchonidine, comme la cinchonine et les autres bases du quinquina, contient une liaison éthylénique comme le prouve l'oxydation permanganique qui est suivie de l'élimination d'un atome de carbone sous forme d'acide formique, et cet autre fait qu'elle fixe directement une molécule d'acide chlorhydrique comme nous le montrerons ultérieurement.

Enfin, d'après Skraup et Wurtzl, l'oxydation

nitrique et chromique conduit à des produits semblables, ce qui confirme les considérations de Skraup d'après lesquelles les deux alcaloïdes seraient deux isomères stéréochimiques.

Jusqu'ici les composés bromés de la cinchonidine n'avaient pas été étudiés; un seul mémoire dû à M. Skalweit fait mention d'un bromhydrate neutre de bibromocinchonidine, mais il ne fait que signaler l'existence de ce dérivé qui semble avoir été préparé dans le but d'obtenir une dioxycinchonidine. Skalweit précipite la solution sulfocarbonique de cinchonidine par une solution sulfocarbonique de brome, il se forme des aiguilles jaunes à peine solubles dans le sulfure de carbone; la solution aqueuse de ce corps, évaporée dans le vide, donne de longues aiguilles incolores, solubles dans l'alcool, répondant, d'après l'auteur, à la formule $C^{19}H^{20}Br^2Az^2O \cdot 2HBr$. Sous l'influence de la potasse alcoolique le bromhydrate se transforme en une dioxycinchonidine.

L'isomère de la cinchonidine, c'est-à-dire la cinchonine, a été beaucoup plus étudié sous le rapport des dérivés bromés.

Laurent a obtenu trois composés définis: la cinchonine monobromée, la cinchonine sesquibromée et la cinchonine bibromée.

Il obtint les deux premières bases en traitant par le brome le bichlorhydrate de cinchonine humide et la cinchonine bibromée par l'action du brome en excès sur le bichlorhydrate de cinchonine, puis en chauffant après la réaction pour la compléter.

MM. Comstock et Kœnigs, en traitant la cincho-

nine à froid par une solution chloroformique de brome, obtinrent deux dibromures qu'ils séparèrent à l'état de bromhydrates; l'une des bases est anhydre, la seconde cristallise avec une molécule d'eau.

Fileti, chauffant à 150° pendant plusieurs jours un mélange de cinchonine, de brome pur et d'eau, obtint après purification un composé répondant à la formule du perbromoanthracène.

L'acide bromhydrique réagit sur la cinchonine; il se forme des traces de bromure de méthyle (Skraup) et un produit répondant à la formule $C^{19}H^{25}Br^3Az^2O$ que l'ammoniaque transforme en $C^{19}H^{23}BrAz^2O$.

Sur les conseils de M. Causse, nous nous sommes proposé d'obtenir les composés bromés de la cinchonidine; la cinchonidine, isomère optique de la cinchonine, devait nous donner les mêmes composés bromés, c'est-à-dire les corps obtenus par Laurent, or, nous n'avons pu préparer jusqu'ici ni la monobromocinchonidine, ni la sesquibromocinchonidine.

Pour bromer la cinchonidine, nous avons employé un procédé dû à M. H. Causse, procédé qui lui servit pour préparer les composés bromés de la morphine et de la codéine; ces composés, tels que la tribromomorphine, la tétrabromomorphine, étaient méconnus jusqu'à ces dernières années malgré les recherches de chimistes français et étrangers; M. H. Causse les obtint en faisant agir sur la morphine et la codéine le brome dissous dans l'acide bromhydrique seul ou avec le concours de l'acide acétique.

Nous guidant sur ces travaux, nous avons fait agir d'abord le brome en solution bromhydrique, soit seul, soit acétique; mais comme nous le verrons ultérieurement, nous n'avons pas pu obtenir jusqu'ici par cette méthode la cinchonidine monobromée.

Notre travail est divisé en quatre parties :

Dans la première nous exposerons les méthodes que nous avons employées pour le dosage du brome et nous n'y reviendrons plus dans le courant de notre thèse.

Dans la seconde, l'action de l'acide bromhydrique seul sur la cinchonidine.

Dans la troisième partie, nous décrirons les divers composés obtenus en faisant agir sur la cinchonidine le brome en solution bromhydrique et là nous verrons l'isomérisation de deux bibromocinchonidines, α et β .

La quatrième partie sera réservée à un exposé théorique sur la constitution de la cinchonidine et les dérivés bromés de cet alcaloïde.

Dosage du brome

1° DOSAGE DU BROME TOTAL

Les méthodes de dosage des éléments halogènes généralement usitées sont au nombre de deux :

1° La méthode de Carius, consistant à détruire la matière organique avec de l'acide azotique concentré et en tube scellé ; opération qui nécessite beaucoup de soins, surtout pour l'ouverture des tubes, et plusieurs traitements successifs.

2° La méthode à la chaux ; la substance est mélangée avec de la chaux pure et chauffée au rouge dans la grille à combustion ; la difficulté réside dans la dissolution de la grande quantité de chaux et en outre dans ce fait qu'avec certains composés la combustion de la matière n'ayant pas lieu, les résultats sont trop faibles.

Nous avons employé le procédé suivant que M. Gausse a bien voulu nous indiquer. Il consiste à

brûler la matière en présence d'oxyde de fer ou colcotar, de réduire l'haloïde ferreux par le carbonate de chaux et de doser l'élément halogène par les méthodes ordinaires.

Cette méthode nécessite :

1° De l'oxyde de fer dépourvu de chlore et bien sec;

2° De la toile de fer en petits rouleaux que l'on purifie par chauffage au rouge dans un courant d'hydrogène;

3° Du carbonate de chaux pur.

On choisit un tube résistant de faible diamètre, de 45 à 60 centimètres de longueur, fermé à l'une de ses extrémités, et on mélange la matière avec de l'oxyde de fer préalablement purifié et séché; on commence par introduire de l'oxyde pur, environ 4 à 5 centimètres, puis le mélange contenant la matière de telle façon que cette colonne ait de 10 à 12 centimètres; on engage ensuite les rouleaux de fer sur une longueur de 20 centimètres environ et une nacelle de clinquant contenant du carbonate de chaux; on finit de remplir avec des rouleaux de fer et on ferme le tube avec un bouchon d'amiante. Cela fait, on chauffe la partie antérieure au rouge, c'est-à-dire les derniers rouleaux introduits, puis le carbonate de chaux, les autres rouleaux de fer et enfin, petit à petit la matière qui se met à brûler; de l'acide bromhydrique se volatilise et est arrêté soit par l'oxyde de fer, le fer réduit, soit par le carbonate de chaux. Tout le tube ayant été porté au rouge pendant quinze à vingt minutes, on le laisse refroidir.

dir, on reçoit son contenu dans une capsule de porcelaine et on ajoute environ 100 centimètres cubes d'eau distillée; on porte à l'ébullition pour décomposer les sels ferreux, on filtre, on neutralise par l'acide azotique; on se débarrasse de l'excès d'acide par le carbonate de chaux, on complète le volume de 500 centimètres cubes et on titre avec la liqueur décime normale d'argent en présence du chromate de potasse, soit sur le tout, soit sur une portion aliquote.

Cette méthode qui peut être employée aussi bien pour le chlore et l'iode que pour le brome, nous a toujours donné de très bons résultats.

2° DOSAGE DE BROME SALIFIÉ OU ÉTHÉRIFIÉ

Pour doser le brome de l'acide bromhydrique des bromhydrates et le brome éthérifié (1), nous n'avons pu employer la méthode au carbonate de chaux, celui-ci, dans certains cas précipitant une base, il est vrai, mais à laquelle il a enlevé une partie du brome substitué.

Nous avons eu recours au procédé suivant fondé sur ce fait: Si on dissout un bromure dans de l'eau acidulée par l'acide azotique et si l'on ajoute un volume connu d'azotate d'argent, il y aura formation

(1) Sous le nom de brome éthérifié nous désignerons l'atome de brome remplaçant l'hydrogène du groupe phénolique COH, nous y reviendrons ultérieurement à propos de la monobromocinchonidinebrome.

de bromure d'argent. L'excès d'azotate d'argent pourra être recueilli et titré au moyen d'une solution de sulfocyanure de potassium en présence de l'alun de fer. Quand il n'y aura plus formation de sulfocyanure d'argent blanc, apparaîtra la coloration rouge du sulfocyanure de fer. De la quantité de sulfocyanure employée, il sera facile de déterminer la quantité d'azotate d'argent mise en excès et de cet excès le brome précipité.

Les solutions nécessaires sont les suivantes :

1° Une solution $N/10$ d'azotate d'argent ;

2° Une solution $N/10$ de sulfocyanure de potassium que l'on obtient en dissolvant 9 gr. 70, ou mieux 10 grammes de sulfocyanure de potassium dans 200 centimètres cubes d'eau distillée puis amenant la liqueur à un litre. Cette solution doit correspondre volume à volume avec la solution $N/10$ d'azotate d'argent ;

3° Une solution à 2 p. 100 d'alun de fer ammoniacal.

On pèse 0 gr. 50 de matière à analyser, on les dissout dans 50 à 60 centimètres cubes d'eau additionnée de X à XII gouttes d'acide azotique. Le tout étant bien dissous, on ajoute 50 centimètres cubes de solution $N/10$ d'azotate d'argent. Il se forme après agitation un précipité blanc jaunâtre caillebotté qui se réunit bientôt au fond du vase, c'est du bromure d'argent. On laisse reposer quelques heures à l'abri de la lumière et on filtre ; on amène le filtratum à 100 centimètres cubes avec de l'eau distillée ; on prélève 50 centimètres cubes de cette liqueur et on ajoute IV à V gouttes de solution d'alun de fer. La burette

étant garnie de sulfocyanure $N/10$, on titre jusqu'à virage au rose :

Soit V le volume obtenu correspondant à 0 gr. 25 de matière et $2 V$ le volume correspondant à 0 gr. 50 nous aurons la relation suivante :

$$(50 - 2 V) 0,008 \times 2 = \text{Br}$$

contenu dans 1 gramme.

Au lieu d'ajuster la solution de sulfocyanure de potassium par rapport à celle d'azotate d'argent qui est décinormale, ce qui est long et méticuleux, on peut simplement mesurer 10 centimètres cubes de solution $N/10$ d'azotate d'argent et voir la quantité de sulfocyanure nécessaire pour précipiter tout l'argent ; soit n le nombre de centimètres cubes de solution de sulfocyanure correspondant à 10 centimètres cubes de solution $N/10$ d'argent :

1 centimètre cube de sulfocyanure = $10/n$ d'azotate d'argent et la relation précédente se trouve ainsi transformée :

$$\left[50 - 2 \frac{(V \times 10)}{n} \right] 0,008 \times 2 = \text{Br}$$

contenu dans 1 gramme.

Nous ne reviendrons plus sur ces procédés de dosage dans le courant de notre mémoire ; nous les avons appliqués chaque fois que nous avons eu à doser du brome, soit total, soit salifié ou éthérifié.

II

Monohydrobromocinchonidine



ACTION DE L'ACIDE BROMHYDRIQUE SUR LA CINCHONIDINE

L'acide bromhydrique à 50 p. 100 donne divers composés de la cinchonidine suivant les conditions de l'expérience, nous n'en dirons qu'un mot ici avant d'étudier l'action de l'acide bromhydrique fumant.

Si on fait agir pendant 3 heures l'acide bromhydrique de densité 1,5 sur le sulfate de cinchonidine à la température du bain-marie, et si, après refroidissement, on neutralise par l'ammoniaque, l'on obtient un composé contenant 5,20 à 6 p. 100 de brome.

Si on fait agir ce même acide pendant 9 heures à la même température, mais en tube scellé, on obtient un composé contenant de 13,6 à 14 p. 100 de brome.

Si enfin on chauffe au bain de sable pendant 7 heures et au réfrigérant à reflux un mélange de 20 grammes de sulfate de cinchonidine et de

300 grammes d'acide bromhydrique, on arrive à obtenir une substance contenant 16,7 p. 100 de brome total.

Tous ces composés ne répondent pas à la formule d'une monobromocinchonidine qui contient 21,33 p. 100 de brome ; mais ils montrent que dans le cas de l'acide bromhydrique à 50 p. 100, la température joue un rôle principal et que très certainement on arriverait à fixer les 21 p. 100 de brome requis par la théorie, si l'on avait employé une température suffisamment élevée. Cependant l'usage d'un acide plus concentré nous a paru plus simple et le résultat est venu confirmer nos suppositions.

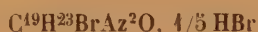
ACTION DE L'ACIDE BROMHYDRIQUE

Fumant à 63° Baumé

Monohydrobromocinchonidine $C^{19}H^{23}BrAz^2O$. — 20 grammes de sulfate de cinchonidine sont versés dans un matras; on ajoute 100 grammes d'acide bromhydrique fumant à 63° et on ferme le matras à la lampe.

Pendant 3 heures on chauffe au bain-marie bouillant, après quoi on laisse refroidir. Le matras étant froid, on casse la pointe et l'on recueille le liquide coloré en jaune dans de l'eau distillée; on étend le volume primitif d'eau de façon à obtenir environ un litre de solution et on précipite par de l'ammoniaque à 1/2 ou mieux par le carbonate de soude en solution au dixième ; dans l'un comme dans l'autre cas, il se sépare un précipité blanchâtre qui se réunit au fond

du vase au bout de peu de temps. Souvent dans cette précipitation, il se dépose, au lieu d'un précipité, une masse résineuse et granuleuse qu'il convient de redissoudre dans un peu d'eau acidulée et précipiter à nouveau. Le précipité déposé est lavé, décanté, jeté sur un filtre et séché. A cet état, il contient encore un peu d'acide bromhydrique et répond à la formule :



Pour enlever cet acide bromhydrique, le produit est dissous dans l'eau additionnée d'acide azotique et la liqueur filtrée est précipitée par l'ammoniaque dilué. Cette seconde opération a l'avantage d'enlever les impuretés, insolubles pour la plupart dans l'eau acidulée par l'acide azotique. Elle donne un dépôt blanc, floconneux qui, recueilli, lavé et séché à l'étuve, se présente sous la forme d'une masse blanc jaunâtre pulvérulente: celle-ci dissoute dans l'alcool bouillant se sépare difficilement par le refroidissement en cristaux répondant à la formule $C^{19}H^{23}BrAz^2O$.

La monohydrobromocinchonidine est insoluble dans l'eau, l'éther, très soluble dans l'alcool bouillant, elle se décompose avant de fondre et est isomère avec l'hydrobromocinchonine de Skraup $C^{19}H^{23}BrAz^2O$.

Analyse :

1° Carbone :

Poids de matière	0.396
CO ²	0.876
Soit en carbone	C = 0.2389

2° Azote :

Poids de matière	0.532
Volume lu	35 c. c. 5
Température + 15°; pression 754 m/m.	

3° Brome :

	I	II
Poids de matière	0.329	0.334
Brome	0.0715	0.0742

Soit en centièmes :

	trouvé		calculé pour
	I	II	$C^{19}H^{23}BrAz^2O$
C		60.32	60.80
Az.		7.75	7.48
Br.	21.73	21.51	21.33

III

Action du brome en solution dans l'acide bromhydrique dilué

L'action du brome en présence de l'acide bromhydrique étendu nous a donné tout d'abord le bromhydrate d'une base bibromée; mais dans cette combinaison, les deux atomes de brome ont une stabilité différente, l'un fonctionne à la manière ordinaire des substitués bromés, c'est-à-dire qu'il suit le reste de la molécule dans les diverses transformations, tandis que le second se conduit comme s'il était substitué à l'hydrogène de l'hydroxyle, rappelant par ses propriétés les composés de Bénédict. Sous les influences diverses et suivant les conditions que nous indiquerons plus loin, la base subit des modifications, tantôt elle perd du brome sous forme d'acide bromhydrique, tantôt l'élément halogène pénètre dans la molécule et l'on obtient une bibromocinchonidine substituée à la manière ordinaire. Ces faits ne sont pas isolés et se présentent fréquemment en série aromatique, par exemple, le

sulfate de benzoïle $C^6H^5.CO.SO^3H$, résultant de l'action de l'acide sulfurique sur le chlorure de benzoïle, se transforme spontanément en acide sulfo-



Nous désignerons donc par analogie avec les composés de Bénédicte la modification instable sous le nom de *monobromocinchonidinebrome* ou *bibromocinchonidine α* et la modification stable sous le nom de *bibromocinchonidine* ou *bibromocinchonidine β*.

§ I. — MONOBROMOCINCHONIDINEBROME

OU BIBROMOCINCHONIDINE α



On introduit dans un ballon 50 grammes de sulfate de cinchonidine et 300 grammes d'un mélange à parties égales d'eau et d'acide bromhydrique de $D = 1,5$. On chauffe au bain-marie bouillant jusqu'à dissolution complète de l'alkaloïde, puis par petites parties et en agitant à chaque nouvelle addition, on ajoute la solution suivante : HBr, 75 grammes, Br, 25 grammes; chaque goutte de ce réactif détermine la formation d'une coloration et d'un précipité jaune orangé qui disparaissent assez rapidement au début. A mesure que la proportion de brome ajoutée augmente, la solubilité du précipité diminue et la liqueur prend une teinte plus foncée. Lorsque l'on a ajouté environ les $4/5$ de la solution bromée, on constate que le précipité jaune floconneux

refuse de se dissoudre, on met alors fin à l'opération : l'introduction d'une plus grande quantité de solution déterminerait la séparation d'une résine jaune représentant un composé complexe renfermant beaucoup de brome d'addition.

On abandonne le tout au refroidissement après l'avoir additionné de deux fois son volume d'eau distillée froide; il se sépare un magma cristallin jaune que l'on recueille au bout de deux ou trois jours, tandis que l'eau-mère de ces cristaux retient le même sel en solution. Ce procédé nous a donné un précipité cristallisé qui est un bromhydrate de bibromocinchonidine α et une liqueur qui contient le même sel, maintenu en solution par le grand excès d'acide bromhydrique.

Cette base qui contient un atome de brome éminemment mobile, susceptible d'être éliminé directement comme il a été dit, s'obtient comme il suit :

La liqueur mère qui a abandonné le bromhydrate de bibromocinchonidine est étendue de son volume d'eau et précipitée soit par l'ammoniaque à 1/2, soit par une solution de carbonate de soude à 1/10; il se dépose un précipité floconneux, qui au bout de peu de temps se réunit au fond du vase; on le décante, on le lave et on le jette sur un filtre. Après dessiccation, il reste une matière pulvérulente cristalline légèrement colorée en jaune ou en rouge.

La monobromocinchonidinebrome se décompose avant de fondre vers 180° ; elle est lévogyre en solution à 5 p. 100 dans l'eau distillée additionnée de X gouttes d'acide bromhydrique, le pouvoir rota-

toire moléculaire est représenté par la relation $^{\alpha}D = -105^{\circ}$. Elle est peu soluble dans l'alcool bouillant auquel elle communique une très faible fluorescence, elle est insoluble dans l'eau, l'éther, la benzine et le chloroforme; l'alcool froid en dissout une faible proportion tandis que l'alcool bouillant exerce une action dissociante énergique, du brome est enlevé à l'état d'acide bromhydrique, et cette circonstance tient précisément à la position de l'un des atomes de brome comme nous le dirons plus loin. Cette base, sous les influences les plus diverses, dont nous énumérerons les principales, perd du brome, ou bien se transforme en un dérivé bromé très stable.

Dissoute dans l'eau fortement acidulée par l'acide azotique, puis traitée par une solution d'azotate d'argent, elle donne naissance à un précipité caillé-botté de bromure d'argent, du brome se trouve donc présent soit à l'état d'acide bromhydrique, soit éthérifié.

Analyse :

1° Carbone :	I	II
Matière	0.328	0.319
CO ²	0.614	0.592
Soit en carbone.	C=0.1674	0.1614

2° Azote :

Matière	0.476
Volume lu	26 c.c.
Température + 15°; pression 748 m/m.	

3° Brome :	I	II
Matière	0.447	0.392
Brome	0.1560	0.1370

Soit en centièmes :

	trouvé		calcule pour
	I	II	$C^{19}H^{20}Br^2Az^2O$
C.	51.036	50.598	50.442
Az	6.29	»	6.19
Br	34.74	34.94	35.39

A). *Action de l'eau.* — L'eau froide a une action peu marquée, mais une ébullition de quelques minutes suffit pour enlever du brome à la bibromocinchonidine α .

En effet, la solution filtrée et séparée de la base offre toutes les réactions de l'acide bromhydrique ; cependant l'action est lente et nécessite plusieurs heures de chauffe pour arriver à des résultats concordants.

B). *Action du carbonate de soude ou du carbonate calcique.* — La présence d'un carbonate alcalin ou alcalino-terreux élimine irrégulièrement un atome de brome pour chaque molécule de base ; en effet, il suffit de porter à l'ébullition la base bromée et d'ajouter du carbonate de chaux, de maintenir quelque temps à l'ébullition : dans la liqueur filtrée neutralisée, on reconnaît et on dose le brome par une solution de nitrate d'argent.

C). *Action du nitrate d'argent.* — Comme nous l'avons déjà dit plus haut, la bibromocinchonidine α

dissoute dans l'eau fortement acidulée par l'acide azotique, puis traitée par une solution de nitrate d'argent, donne naissance à un précipité caillebotté de bromure d'argent.

Partant de ce fait, nous avons dosé, dans ce composé, et le brome total et le brome que donne cette précipitation par l'azotate d'argent (brome étherifié). Nous croyons bon de rappeler ici le tableau de l'analyse précédente en y ajoutant le brome étherifié.

Analyse :

1° Carbone :

	I	II
Matière	0.349	0.328
CO ²	0.592	0.614
Soit en carbone.	C = 0.1614	0.1674

2° Azote :

Matière	0.476
Volume	26 c. c.
Température + 45°; pression	748 ^m / _m .

3° Brome total :

	I	II
Matière	0.392	0.447
Brome	0.1370	0.1560

4° Brome étherifié :

	I	II
Matière	0.341	0.293
Brome	0.0553	0.0524

Soit en centièmes :

	trouvé	
	I	II
C.	50.598	51.036
Az	6.29	»
Br total	34.94	34.74
Br étherifié	17.794	17.907

Calculé pour		Calculé pour	
$C^{19}H^{20}BrAz^2OBr$		$C^{19}H^{20}BrAz^2OH, HBr$	
C.	50.442	C.	50.22
Az	6.19	Az	6.16
Br total	35.39	Br total	35.2
Br étherifié. . .	17.69	Br salifié. . . .	17.621

ou à l'état d'HBr.

Ce ne peut être le composé $C^{19}H^{20}BrAz^2OH, HBr$ c'est-à-dire le bromhydrate basique de monobromocinchonidine, l'ammoniaque ou le carbonate de soude aurait enlevé l'acide bromhydrique et aurait donné un composé répondant à la formule $C^{19}H^{20}BrAz^2OH$, il n'est guère admissible que l'ammoniaque ou le carbonate sodique ait laissé une molécule d'HBr salifié ; de plus, si l'on dissout ce corps dans de l'eau acidulée et si l'on traite la solution par un alcali, l'on a, non pas la monobromocinchonidine mais la bibromocinchonidine.

TRANSFORMATION DE LA BIBROMOCINCHONIDINE α EN BIBROMOCINCHONIDINE β

La monobromocinchonidinebrome ou bibromocinchonidine α est instable ; sous l'influence du temps, d'un acide fort tel que l'acide azotique, elle subit une transformation et donne la bibromocinchonidine β .

1° *Action du temps.* — Au moment de sa préparation la bibromocinchonidine α contient 17,70 p. 100 de brome étherifié dans la fonction alcoolique tertiaire, c'est-à-dire directement éliminable par l'azotate d'argent, mais si, un mois après, on dose ce même brome, on ne trouve qu'une quantité moitié moindre de brome. La quantité de brome total n'a pas changé, elle reste toujours égale à 35 p. 100 tandis que la quantité de brome étherifié ou éliminable directement à froid par le nitrate d'argent varie de plus en plus pour devenir égale à 0.

Nous avons fait l'analyse de ce composé un mois après sa préparation par les procédés indiqués et nous avons vu qu'il était constitué par un mélange de monobromocinchonidinebrome et de bibromocinchonidine β , c'est-à-dire qu'il répondait à la formule :



L'analyse ayant donné :

	trouvé	calculé
C	51.03	50.44
Az.	6.22	6.49
Br total	34.93	35.39
Br étherifié.	8.694	8.85

2° *Action de l'acide nitrique.* — La bibromocinchonidine α ou monobromocinchonidinebrome traitée par une solution à 1/5 d'acide azotique à la température du bain-marie donne une liqueur fortement colorée en jaune laissant déposer par refroidisse-

ment des cristaux incolores d'azotate de bibromocinchonidine § insolubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'eau bouillante. Nous avons essayé d'obtenir avec la monobromocinchonidinebrome des iodométhylate, iodéthylate, ainsi que le dérivé acétylé. Jusqu'ici, nous n'avons pu y parvenir : l'anhydride acétique donne un composé sous forme de matière résineuse noire qu'il est impossible de recueillir et de purifier.

Des faits précédents, il résulte donc qu'un atome de brome est facilement éliminable ; d'après les considérations théoriques tirées des travaux de Kœnigs et relatives à la présence d'un groupe COH dans la molécule de la cinchonidine, nous avons pensé que ce même atome était substitué à l'hydrogène de l'hydroxyle, le dérivé bromé nous rappelant les composés phénoliques bromés de Bénédict.

En effet, M. Bénédict, faisant réagir un excès de brome sur le phénol, obtient deux composés : l'un le tribromophénol $C^6H^3Br^3O$, l'autre plus bromé $C^6H^2Br^4O$; ce dernier, par l'action de l'étain et de l'acide chlorhydrique, régénère le tribromophénol, l'alcool bouillant fait de même ; l'auteur donne à ce composé la formule $C^6H^2Br^3, OBr$ celle du phénol étant C^6H^5OH et l'appelle *tribromophénolbrome*. Un atome de brome est éthérifié et remplace l'hydrogène de l'hydroxyle, ce serait donc un tribromophénate de brome ; Bénédict prépara aussi la tribromorésorcinebrome, la tribromoorcinebrome, le tétrabromophénolbrome, le pentabromophénolbrome. Il en est de même ici : le composé que nous avons obtenu

dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placé contient un atome de brome étherifié ; cet atome remplace l'hydrogène de la fonction alcoolique tertiaire que possède la *cinchonidine*.

Cinchonidine.	$C^{19}H^{21}Az^3 (OH)$
Composé bromé	$C^{19}H^{20}BrAz^3 (OBr)$

Par analogie avec les corps obtenus par Bénédicte, nous avons donné à ce composé le nom de monobromocinchonidinebrome ou bibromocinchonidine α

§ II. — BROMHYDRATE DE MONOBROMOCINCHONIDINEBROME OU BROMHYDRATE DE BIBROMOCINCHONIDINE α .



Le magma cristallisé dont nous avons parlé plus haut (p. 21) représente le bromhydrate de la base α .

Lorsque, après addition d'eau à la liqueur primitive, le liquide n'abandonne plus de cristaux et qu'il est entièrement clair, le magma est jeté sur un filtre, essoré et séché d'abord sous la cloche à potasse, puis dans un courant d'air chaud. Lorsqu'il est sec, on le traite par un mélange d'alcool et d'eau bouillante ; le tout se dissout ; on filtre afin de séparer les impuretés et on laisse refroidir. Des cristaux légèrement colorés en jaune se déposent ; on les lave et on les sèche ; une seconde cristallisation dans l'eau bouillante donne des aiguilles incolores.

Le bromhydrate de bibromocinchonidine α se présente en aiguilles incolores, fusibles en se décomposant à 205°-206°, insolubles dans l'éther, la benzine, solubles dans l'alcool, l'eau froide, très solubles dans l'eau bouillante. Les solutions aqueuses de ce produit dévient à gauche.

Analyse :

1° Carbone :

Poids de matière	0.310
CO ₂	0.421
Soit en carbone.	C = 0.1148

2° Azote :

Poids de matière	0.377
Volume lu.	15 c.c. 4
Température + 14°; pression 744 ^{mm} /m.	

3° Brome :

A. Brome total.	I	II
Poids de matière	0.319	0.252
Brome	0.1636	0.1305
B. Brome étherifié ou salifié.	I	II
Poids de matière	0.239	0.220
Brome	0.0903	0.0856

Soit en centièmes :

	trouvé		calculé pour
	I	II	C ¹⁹ H ²⁰ BrAz ² OBr, 2HBr
C	37.038	»	37.133
Az.	4.703	»	4.57
Br total	51.91	51.785	52.119
Br étherifié et salifié	38.56	38.72	39.087

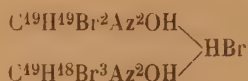
Nous nous sommes arrêté à la formule $C^{19}H^{20}BrAz^2OBr, 2HBr$, c'est-à-dire celle d'un bromhydrate neutre de bibromocinchonidine au lieu de nous arrêter à celle d'un bromhydrate acide de monobromocinchonidine telle que $C^{19}H^{20}BrAz^2OH, 3HBr$ quoique les pourcentages en carbone, azote, brome total, brome salifié soient très voisins, en nous basant sur ce fait que l'action d'un alcali tel que la potasse, l'ammoniaque donne, non pas la monobromocinchonidine mais la bibromocinchonidine β que nous étudierons plus loin.

ACTION DE L'ALCOOL
BROMHYDRATE MIXTE DE BIBROMOCINCHONIDINE
ET DE TRIBROMOCINCHONIDINE

Sous l'action répétée et prolongée de l'alcool éthylique bouillant, ce bromhydrate neutre se transforme et donne des composés plus bromés, entre autres un bromhydrate mixte de bibromocinchonidine et de tribromocinchonidine.

On prend 50 grammes de bromhydrate neutre de bibromocinchonidine α et après les avoir versés dans un ballon d'un litre on ajoute 500 centimètres cubes d'alcool à 96°. On chauffe au réfrigérant à reflux pendant une demi-heure ; la solution alcoolique colorée en jaune est filtrée à chaud ; on laisse déposer. Au bout de quelques heures on obtient des cristaux presque blancs que l'on recueille, lave et sèche. On les traite une seconde fois par la même quantité d'alcool bouillant, on laisse déposer et on obtient ainsi des

cristaux blancs incolores fondant à 215°, solubles dans l'alcool, peu solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther, répondant à la formule d'un bromhydrate mixte de bibromocinchonidine et de tribromocinchonidine.



Analyse :

1° Brome total :

Matière	0.303
Brome	0.4360

2° Brome salifié :

Matière	0.203
Brome	0.0467

Soit en centièmes :

	trouvé	calculé
Br total	44.59	43.11
Br salifié	8.47	7.52

Le bromhydrate mixte de bibromocinchonidine et de tribromocinchonidine traité par le carbonate de chaux donne une base qui n'est autre que la bibromocinchonidine β.

Pour obtenir cette transformation on met en suspension dans l'eau le bromhydrate mixte de bibromo et de tribromocinchonidine et on porte à l'ébullition après avoir acidulé avec une goutte

d'acide azotique, on ajoute un excès de carbonate de chaux ; il se dépose au fond de la capsule avec l'excès de carbonate de chaux la bibromocinchonidine β . Le précipité, lavé, séché, est traité par l'alcool bouillant, la base se dissout, et par le refroidissement se déposent des cristaux incolores de bibromocinchonidine β répondant à la formule $C^{19}H^{20}Br^2Az^2O$.

En effet, ces cristaux purifiés et séchés donnent à l'analyse :

	trouvé	calculé
C.	50.474	50.442
Az	6.34	6.19
Br total	34.82	35.39

Des faits que nous venons d'exposer, il résulte que le bromhydrate étudié est le bromhydrate de bibromocinchonidine α ou bromhydrate de monobromocinchonidinebrome ; non seulement il reproduit les mêmes réactions que la base α mais encore, comme cette dernière, il est transformable en l'isomère β sous l'influence des agents qui provoquent les transformations de α en β .

§ III. — BIBROMOCINCHONIDINE β

La bibromocinchonidine β est le résultat de la transposition moléculaire que subit la monobromocinchonidinebrome ou bibromocinchonidine α sous les influences ci-dessus citées. On l'obtient en précipitant

la solution aqueuse de bromhydrate neutre de monobromocinchonidinebrome par une solution aqueuse de soude à 1/5 ou bien en précipitant par cette même base une solution azotique de monobromocinchonidinebrome. L'addition de l'alcali détermine aussitôt la formation d'un précipité volumineux, floconneux qui, au bout de quelques heures, se réunit au fond du vase et prend un aspect pulvérulent ; on le décante, on le lave et on le sèche d'abord sous la cloche à acide sulfurique puis à l'étuve. Pour le purifier, la masse pulvérulente est traitée par l'alcool bouillant ; par le refroidissement, ce dissolvant abandonne de petits cristaux incolores.

La bibromocinchonidine β est sans saveur, tandis que la bibromocinchonidine α possède l'amertume des alcaloïdes du quinquina, elle est peu soluble dans l'alcool froid (moins de 1 partie pour 200), soluble dans l'alcool bouillant, insoluble dans l'eau, l'éther. Souvent cette base est colorée en rose ; elle se décompose vers 200° sans fondre, ses solutions dévient à gauche et le pouvoir rotatoire, en solution à 5 p. 1000 dans l'eau additionnée de X gouttes d'acide bromhydrique à 63° , est $\alpha_D = -41^{\circ}$. La bibromocinchonidine β ne contient pas de brome substitué à l'hydrogène de l'hydroxyle.

L'eau n'a aucune action sur ce composé, même à chaud, et après une ébullition prolongée ; l'addition de carbonate de chaux à une solution acidulée de bibromocinchonidine β donne comme précipité cette même base ; dissoute dans l'eau acidulée par l'acide azotique, elle ne donne aucun précipité avec l'azotate

d'argent, ce qui montre bien qu'il n'y a pas de brome éthérifié.

Toutefois la potasse alcoolique à 8 p. 100 la saponifie aisément, tout le brome est enlevé, il reste une base incolore, très certainement le produit de Skalweit ; l'oxyde d'argent élimine également les deux atomes de brome. Les deux réactions sont communes à tous les dérivés substitués, mais le fait que l'eau, le nitrate d'argent ne séparent pas de brome et qu'il est nécessaire de faire intervenir la potasse alcoolique ou l'oxyde d'argent à chaud nous conduit à envisager ce composé comme un substitué bromé de la cinchonidine.

Analyse :

1° Carbone :

Matière	0.389
CO ²	0.709
Soit en carbone.	C = 0.1933

2° Azote :

Matière	0.438
Volume lu.	24 c. c. 2
Température + 16° ; pression 746 m/m.	

3° Brome :

	I	II
Matière.	0.422	0.454
Brome.	0.1496	0.1601
Soit en centièmes :	calculé pour C ¹⁹ H ¹⁹ Br ² Az ² OH	
	trouvé	
	I	II
C	49.707	50.442
Az.	6.32	6.49
Br.	35.35	35.26
		35.39

§ IV. — AZOTATE DE BIBROMOCINCHONIDINE β



L'azotate de bibromocinchonidine s'obtient par l'action de l'acide azotique étendu sur la monobromocinchonidinebrome. On pèse 10 grammes de ce composé et à la température du bain-marie bouillant on les dissout dans 200 grammes d'eau additionnée de 20 grammes environ d'acide azotique. On filtre afin de séparer les impuretés, car, le plus souvent, il se dépose une petite quantité de matière résineuse. Par refroidissement, on obtient des cristaux légèrement colorés qu'une deuxième cristallisation dans l'eau rendra incolores ; on les lave avec de l'alcool absolu et on les sèche.

L'azotate de bibromocinchonidine est en aiguilles fines, incolores, solubles dans l'eau bouillante, presque insolubles dans l'eau froide, insolubles dans l'alcool absolu, l'éther ; ils répondent à la formule :



ils se décomposent avant de fondre vers la température de 180°. Ils ne donnent aucun précipité avec l'azotate d'argent.

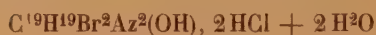
Assez fortement lévogyre $\alpha_D = -100^\circ$ en solution à 5 p. 100 dans l'eau distillée.

Dissous dans l'eau bouillante et précipité par un alcali, il donne la bibromocinchonidine β.

Analyse :

	trouvé	calculé
Br total	29.03	28.70
AzO ³ H.	44.43	44.30
H ² O	6.53	7.025

§ V. — CHLORHYDRATE DE BIBROMOCINCHONIDINE β



On l'obtient en portant à l'ébullition la bibromocinchonidine β en suspension dans de l'eau distillée et en ajoutant goutte à goutte de l'acide chlorhydrique jusqu'à dissolution complète. On filtre, on laisse refroidir ; l'on obtient ainsi des cristaux réunis en étoiles, légèrement colorés, mais qu'une deuxième cristallisation dans l'eau abandonne incolores.

Le chlorhydrate est soluble dans l'eau, l'alcool, insoluble dans le chloroforme.

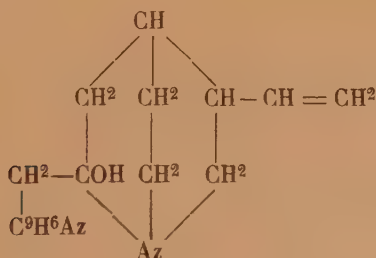
Analyse :

	trouvé	calculé
Chlore	12.35	12.65
Brome	28.60	28.52

IV

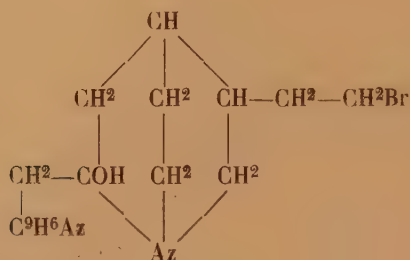
Exposé théorique sur la constitution de la cinchonidine et des dérivés bromés

La cinchonidine, avons-nous dit, renferme comme la cinchonine une double liaison éthylénique, mais jusqu'ici sa constitution n'est pas connue. Par analogie nous lui donnerons la formule attribuée à la cinchonine d'après les travaux les plus récents :

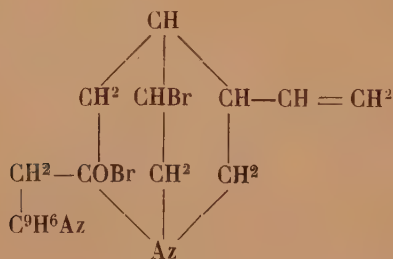


l'action de HBr fumant détruit la double liaison et nous obtenons ainsi un composé que nous avons

appelé monohydrobromocinchonidine et qui répondrait à la formule développée suivante :

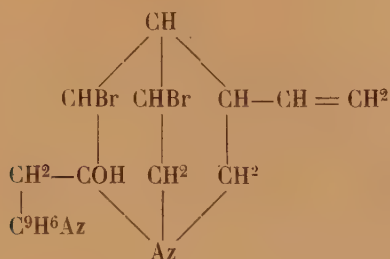


L'action du brome est plus complexe ; le brome en excès donne naissance à une monobromocinchonidinebrome ou bibromocinchonidine α analogue au tribromophénolbrome de Benedict, la formule de ce composé serait par exemple la suivante :



Sous l'action de divers agents cet éther hypobromeux est détruit, l'atome de brome quitte la fonction alcoolique tertiaire et se fixe sur un groupe-

ment CH^2 de telle façon qu'il donne un isomère, la bibromocinchonidine β que nous pouvons écrire :



Quelle est exactement la relation qui existe entre cet atome de brome et le reste de la molécule, nous ne pouvons encore le définir et ce sujet fera l'objet d'un travail ultérieur.

CONCLUSIONS

Des faits que nous venons d'exposer nous pensons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

1° La cinchonidine fixe une molécule d'acide bromhydrique pour donner naissance à une monohydrobromochinchonidine ; cette fixation vient à l'appui de l'existence d'une liaison éthylnique dans la molécule de cet alcaloïde.

2° L'action du brome en solution dans l'acide bromhydrique conduit tout d'abord à un dérivé bromé instable, la monobromocinchonidinebrome ou bibromocinchonidine α .

3° La monobromocinchonidinebrome ou l'isomère α possède un atome de brome substitué à l'hydrogène de l'hydroxyle de la fonction alcoolique tertiaire.

4° Elle est instable, sous l'influence des alcalis étendus, à froid, potasse, soude, ammoniacque, du nitrate d'argent, de l'eau seule ou tenant en suspension du carbonate calcique, elle perd une certaine quantité de brome.

5° Abandonnée à elle-même, l'atome de brome substitué à l'hydrogène alcoolique subit une transposition moléculaire, lentement à froid, rapidement à chaud, et donne la bibromocinchonidine β ; il en est de même si on fait agir l'acide azotique.

6° La bibromocinchonidine ou isomère β offre les propriétés des dérivés substitués ordinaires.

7° L'action du brome en présence de l'acide bromhydrique ne donne pas la monobromocinchonidine mais bien l'isomère α dont il a été question.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

CROLAS

Vu :

LE DOYEN,

LORTET

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,

Président du Conseil de l'Université,

G. COMPAYRÉ

BIBLIOGRAPHIE

- BENEDICT. — Ueber bromoxylderivate des Benzols.
— *Liebig's Ann. Chem.*, CXCIX, p. 128.
- H. CAUSSE. — Sur les dérivés bromés de la morphine (*Bull. Soc. chim.* (3^e), XIX, p. 707).
— Sur la morphine (*Rev. Avanc. des sciences*, 1899).
— Sur la constitution des alcaloïdes végétaux (*Annales de l'Université de Lyon*, 1899).
- CLAUS et DANNENBAUM. — Dérivés alcooliques de la cinchonidine, (*Deutsch. chem. Gesell.*, XIII, p. 2187, et *Bull. Soc. chim.* (2), XXXVI, p. 524).
- CLAUS et WELLER. — Sur la cinchonidine (*Deutsch. chem. Gesell.* XIV, p. 1921, et *Bull. Soc. chim.* (2), XXXVII, p. 85).
- COMSTOCK et KOENIGS. — Sur les alcaloïdes des quinquinas (*Ann. der Chim. und. Pharm.*, XVII, 1914; XIX, 2853; XX, 2510).
- FILETI. — Ueber das Cinchonin.
— (*Deutsch. chem. Gesell.*), 1879, p. 423).
- HESSE. — Sur les alcaloïdes du quinquina (*Ann. der Chem. und. Pharm.*, CLXVI, p. 279; CCV, p. 314; CCXLIII, p. 131).

LAURENT. — Sur les composés bromés de la cinchonine et de la strychnine (*Ann. de chimie et de physique* (3), XXIV, p. 302).

PASTEUR. — Note sur la quinidine (*Journal de pharmacie* (3), XXIII, p. 123).

PICTET (A.). — Sur la constitution des alcaloïdes végétaux.

SKRAUP. — Sur la cinchonine et la cinchonidine (*Deutsch. chem. Gesel.*, XI, p. 1516, et *Bull. Soc. chim.* (2), XXXII, p. 355).

WINCKLER. — *Repert. der Pharm.*, 85, p. 392 et 99, p. 1.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	7
CHAPITRE PREMIER.	43
DOSAGE DU BROME.	
§ I. — <i>Dosage du brome total</i>	43
§ II. — <i>Dosage du brome salifié ou éthérifié</i>	45
CHAPITRE II	49
ACTION DE L'ACIDE BROMHYDRIQUE SUR LA CINCHONIDINE.	
Monohydrobromocinchonidine.	49
CHAPITRE III.	23
ACTION DU BROME EN SOLUTION DANS L'ACIDE BROMHY-	
DRIQUE DILUÉ.	
Monobromocinchonidinebrome ou bibromocin-	
chonidine α	24
Bromhydrate de bibromocinchonidine α	32
Bromhydrate mixte de bibromocinchonidine et de	
tribromocinchonidine.	34
Bibromocinchonidine β	36
Azotate de bibromocinchonidine β	39
Chlorhydrate de bibromocinchonidine β	40

CHAPITRE IV.	44
EXPOSÉ THÉORIQUE SUR LA CONSTITUTION DE LA CINCHONI- DINE ET DES DÉRIVÉS BROMÉS.	
CONCLUSIONS	45
BIBLIOGRAPHIE.	47

LYON

IMPRIMERIE A. STORCK & C^{ie}

8, Rue de la Méditerranée, 8
